

**Der Mechanismus des Äthylalkoholabbaus
in seinen Teilreaktionen und beteiligten
Fermentsystemen, sowie die Bedeutung
von geeigneten Wasserstoffakzeptoren
im biologischen Alkoholstoffwechsel**

Wolfram Grundler

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. SEITZ

DER MECHANISMUS DES ÄTHYLALKOHOLABBAUS IN SEINEN
TEILREAKTIONEN UND BETEILIGTEN FERMENTSYSTEMEN,
SOWIE DIE BEDEUTUNG VON GEEIGNETEN
WASSERSTOFFAKZEPTOREN IN BIOLOGISCHEN
ALKOHOLSTOFFWECHSEL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Wolfram Grundler
aus
Bad Heilbrunn

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan : Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1958

A L L G E M E I N E S

Die Leber als das Zentralorgan für den Stoffwechsel beeinflusst mit einer ganzen Reihe substratspezifischer Fermente Teilvorgänge im intermediären Stoffwechsel. In den Leberzellen sind die verschiedenen Fermente des Eiweiss-, Lipoid-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsels, sowie Fermente des Nucleinstoffwechsels und des oxydativen Endabbaus der Körperbausteine enthalten. Eine grosse Bedeutung in dem Fermentsystem besitzen die Desmolasen, die als Werkzeuge der biologischen Oxydation den Abbau der Körperbausteine unter Freisetzen von Energie bewirken. Dehydrogenasen und Oxydasen als 2 Hauptgruppen vollziehen den oxydativen Abbau der Körperbausteine und Reservestoffe und vermitteln über eine lange Kette die Reaktion des Sauerstoffes, der dem Organismus durch die Atmung zugeführt wird, mit den zu verbrennenden Stoffen. Bei dieser biologischen Oxydation wird die Energieanbildung auf eine so grosse Zahl von Reaktionsglieder verteilt, dass die freiwerdende Energie zum grössten Teil für die Zelleistungen nutzbar gemacht werden kann.

Die stoffliche Natur der wasserstoffübertragenden Fermente ist nicht einheitlich. Zahlreiche Oxydoreduktionen und Oxydationen werden durch Fermente katalysiert, die zu den zusammengesetzten Eiweisskörpern gehören. Diese bestehen jeweils aus einer Co-Dehydrogenase und einer Apo-Dehydrogenase. Durch den Zusammentritt von Co-Dehydrogenase und Apo-Dehydrogenase entsteht die wirksame Holo-Dehydrogenase. Die Wirkungsspezifität der Dehydrogenasen, also ihre Fähigkeit Wasserstoff aufzunehmen und wieder abzugeben ist eine Funktion ihres Co-Dehydrogenasenanteils. Die Substratspezifität, das heisst ihre Fähigkeit nur ganz bestimmte Substrate angreifen zu können, beruht auf der Vereinigung einer Co-Dehydrogenase mit einem spezifischen Eiweisskörper (Apo-Dehydrogenase).

Die chemische Natur der Co-Fermente ist von **WARBURG** und von **EULER** aufgeklärt worden. Es sind Nukleotide, die bei der Hydrolyse je ein Mol Adenin und Nikotinsäureamid und 2 Moleküle Pentose und 2 oder 3 Moleküle o-Phosphorsäure liefern. Vertreter dieser Klasse von Nukleotiden,

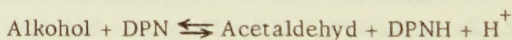
die man als Purin-Pyridin-Nukleotide bezeichnet, sind die Co-Dehydrase II (Triphosphopyridin = TPN) und die Co-Dehydrase I (DPN = Cozymase).

Die Funktion der beiden Co-Dehydrasen I u. II ist prinzipiell die gleiche, nur ihr Spezifitätsbereich ist verschieden. TPN dient der Sauerstoffatmung, DPN katalysiert den anaeroben Stoffwechsel. Das gleiche Co-Ferment kann sich mit verschiedenen Apo-Fermenten vereinigen und dadurch seine Substratspezifität ändern.

DER MECHANISMUS DES ÄTHYLALKOHOLABBAUS IN SEINEN TEILREAKTIONEN UND BETEILIGTEN FERMENTSYSTEMEN SOWIE DIE BEDEUTUNG VON GEEIGNETEN WASSERSTOFFAKZEPTOREN IM BIOLOGISCHEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL

I. Der Alkoholabbau zu Acetaldehyd

Die physiologische Oxydation des Äthylalkohols zu Acetaldehyd ist wie die meisten Stoffwechselprozesse reversibel und vollzieht sich nach folgender Gleichung:



ADH katalysiert als alkoholspezifisches Ferment die H-übertragende Funktion des DPN.

A. Eigenschaften und Wirkungsweise der Alkoholdehydrase (ADH)

Die Alkoholdehydrase wurde von BATELLI und STERN (1909-1910) in tierischen Geweben, besonders in der Leber nachgewiesen. Die ADH-Trockenpräparate verlieren bei Aufbewahrung im Vakuum innerhalb von 6 - 8 Wochen ihre Wirksamkeit, während sie dieselbe beim Liegen an der Luft schon in wenigen Tagen einbüßen. Die Alkoholdehydrase ist

im Gegensatz zur Aldehydrase weit weniger beständig. Bei Abwesenheit von O_2 dehydriert sie keinen Propylalkohol.

REICHEL und KÖHLE führten Versuche mit Trockenpräparaten aus, bei welchen der Dehydrierungsprozess durch die Aldehydrase ausgeschaltet war und für die Säurebildung nur in Frage kamen:

1. Der rein dismutative Umsatz von Aldehyd durch die Aldehydrase
2. Die Wirkung der Alkoholdehydrase auf Alkohol, die nach BATELLI und STERN über die Aldehydstufe zur Säure führt.

Das Ergebnis war, dass nur die der Dismutationsleistung entsprechende Säuremenge von dem aus Alkohol entstandenen Aldehyd gebildet wurde, d. h. der Alkohol wird durch die ADH nur in Aldehyd und nicht, wie BATELLI und STERN angenommen haben, auch zur Säure verwandelt. Das Aktivitäts-Optimum der Alkoholdehydrase liegt bei $pH = 6, 7$ und $pH 7, 3$.

Der Gehalt der Pferdeleber an ADH konnte unter der Annahme, dass genügend freies DPN für einen optimalen Alkoholumsatz zur Verfügung steht, errechnet werden. (Theorell und Bonnichsen). Wenn 1 Molekül ADH (Mol. = 7300) eine Wechselzahl von etwa 200 pro Minute besitzt und 7 g Alkoholumsatz in der Stunde beobachtet werden konnten, so musste dafür eine ADH- Menge von 1,32 g zur Verfügung stehen. Die Zahl stimmt sehr gut mit der vermuteten Menge von 1 g pro kg Leber überein.

B. Eigenschaften und Wirkungsweise des Diphosphopyridin - nucleotids (DPN)

DPN, als Co- Ferment der ADH besitzt die Fähigkeit Wasserstoff aufzunehmen und wieder abzugeben. Dabei vermag 1 Mol ADH bei einem pH von 7 - 9 2 Mol DPN-H zu binden, bei einem pH von 10 dagegen nur noch 1 Mol DPN-H.

Das DPN, früher als Cozymase bezeichnet, wurde 1906 von HARDEN und YOUNG entdeckt, als das Co-Ferment der alkoholischen Gärung. Als Co-Ferment vermag es sich mit verschiedenen Apo- Fermenten zu vereinigen und dadurch seine Substratspezifität zu ändern. Daher ist es verständlich, dass die Co- Dehydrasen im Gewebe immer im grossen Über-

schuss über die Apo- Dehydrasen vorkommen. DPN abhängige Apo-Fermente sind u. a.: Aldehydrase, Milchsäuredehydrase, Glycerindehydrase und Glutaminsäuredehydrase.

In einem System, welches Alkohol, die für Alkohol spezifische Apo-Dehydrase aus Hefe, sowie DPN enthält, wird DPN hydriert und eine äquivalente Menge Alkohol zu Aldehyd dehydriert. Das gebildete DPN-H ist gegenüber DPN durch eine neue Adsorptionsbande gekennzeichnet.

Die reduzierte DPN ist bei pH = 7,6 nicht autooxydabel. DPN-H ist ein relativ hitzebeständiger Stoff, und ist stabil im alkalischen und schwach sauren Gebiet; die charakteristischen Bande verschwinden jedoch rasch bei pH = 3. (Euler, Adler und Hellström).

II. Der Abbau von Acetaldehyd zu Essigsäure

Acetaldehyd wird durch Aldehydrase, die ebenfalls ein DPN-abhängiges Enzym ist, weiter zu Essigsäure überführt:



Die Untersuchungen von L. Reichel und Ch. Eckhoff haben gezeigt, dass sich der Dehydrierungsvorgang nur im System: ADH - DPN - Aldehyd - Cytochrom - Sauerstoff abspielt.

Ausser Cytochrom befinden sich in der lebenden Zelle noch andere Zwischenakzeptoren. Weiter zeigten diese Autoren, dass der Enzym - Coenzymkomplex ADH - DPN den Aldehyd unter Luftabschluss und in Gegenwart von Sauerstoff dismutieren kann. Bei Gegenwart von Blausäure wird die Dismutation gehemmt.

Ort und Mechanismus des Alkoholabbaus im Körper

Da es wahrscheinlich ist, dass die menschliche Leber einen ähnlichen Fermentgehalt besitzt wie die Pferdeleber, kann man 1,5 g ADH beim Menschen annehmen und mit einem stdl. Alkoholabbau von 8 g rechnen. Diese Menge entspricht nach Bonnicksen den experimentellen Er-

fahrungen. Bei einem pH von 7 stehen 60 Mol Alkohol im Gleichgewicht mit 1 Mol Acetaldehyd.

THEORELL und BONNICHSEN fanden, dass die Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{(\text{DPN} \cdot \text{H}) (\text{CH}_3\text{CHO}) (\text{H}^+)}{(\text{DPN}) (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})}$$

höher wird, wenn ADH im Überschuss von DPN dem System zugegeben wird. Bei einem pH von 6,4 - 7,8 wurde K rund um das 200-fache erhöht, bei einem pH von 9 um das 20-fache und bei einem pH von 10 nur ganz wenig erhöht. Diese Zunahme von K beruht darauf, dass DPN-H an ADH fester gebunden ist als DPN, was zur Folge haben muss, dass die Oxydation von Alkohol zu Acetaldehyd bedeutend erleichtert wird.

Ein weiterer Grund, dass die Dehydrierung von Äthylalkohol begünstigt wird, liegt in der raschen Oxydation von Acetaldehyd zu Essigsäure, das damit aus dem Gleichgewicht ausscheidet.

Der Abbau von Alkohol bis zur Essigsäure findet hauptsächlich in der Leber statt, die weitere Oxydation der Essigsäure kann auch in anderen Geweben, besonders der Muskulatur erfolgen. Nach Barlett werden 90 % des Alkohols zu CO₂ verbrannt, 5 % gehen mit dem Urin und dem Schweiß ab, der Rest wird unverändert abgeatmet, wobei in 2 Liter Ausatemungsluft ebensoviel Alkohol enthalten ist, wie in 1 ccm Blut.

Da bei einer gegebenen ADH-Menge und bei einer angenommenen Sättigung dieses Enzyms mit DPN der Alkoholabbau infolge der beschränkten Wechselzahl von ADH unabhängig von der Alkoholmenge sein muss, erklärt sich hieraus der rectilineare Abfall der Blutalkoholkurve. (THEORELL und BONNICHSEN, STUHLFAUTH u. a.)

HJELT (zit. nach JAKOBSEN) vermutete neuerdings noch einen weiteren Abbauweg des Alkohols, da es sich gezeigt hat, dass bei hohen Alkoholbelastungen die Blutalkoholkurve anfangs rascher abfällt und exponentiellen Charakter trägt und gleichzeitig mit steigender Blutalkoholkonzentration der Acetaldehydgehalt ansteigt. Nach Keilin und Hartree soll ca. 1/4 des angebotenen Alkohols über eine peroxydatische Wirkung der Katalase zum Acetaldehyd abgebaut werden. Die Katalasewirkung ist,

wie man vom Methanolabbau, der durch die Katalase allein gesteuert wird, weiss, konzentrationsabhängig. Bei einer Beteiligung der Katalase am Abbau des Äthylalkohols, wie Jacobsen erörtert, wäre dadurch der anfangs raschere Abfall der Blutalkoholkurve bei höheren Alkoholkonzentrationen zwanglos erklärt.

Wenn man von der Katalasewirkung absieht, so hängt nach dem bisher Gesagten der optimale Umsatz der ADH von der Sättigung mit DPN und der Menge der zur Verfügung stehenden geeigneten Wasserstoff-Akzeptoren ab, die eine Reoxydation von DPN-H ermöglichen.

Wasserstoff-Akzeptoren des Alkoholabbaus

Ältere Versuche von REICHEL, KÖHLE und ECKHOFF, sowie WAGNER-JUAREGG und MÖLLER befassen sich mit verschiedenen, als Zwischenakzeptoren für die Dehydrierung von Alkohol und Aldehyd in Frage kommenden Stoffen.

Beeinflussung der ADH-Wirkung durch verschiedene Stoffe

I. Zellfremde Zwischenakzeptoren

A. Methylenblau

Methylenblau wirkte nur in Gegenwart von Sauerstoff als Zwischenakzeptor für ADH. Bei einer Methylenblaukonzentration von $m/43$ betrug die Steigerung des Alkoholumsatzes in Luft 33,2 %; in Sauerstoff 53,1 %; bei einer Methylenblaukonzentration von $m/64$ in O_2 61 % (REICHEL und KÖHLE)

B. Chinon

Chinon kam ebenfalls nur bei Gegenwart von O_2 als Zwischenakzeptor für ADH in Frage. Bei einer Chinonkonzentration von $m/43$ betrug die Steigerung des Alkoholumsatzes 12,8 %. Die geringe Leistungsfähigkeit

des Chinons gegenüber Methylenblau, dürfte damit zusammenhängen, dass das Chinon eine grössere Affinität zum Ferment hat und so dem Substrat den Zutritt zur Fermentoberfläche verwehrt.

Das bei der Autooxydation der Re-Stufen des Chinons und Methylenblaus auftretende H_2O_2 konnte hier nicht nachgewiesen werden, da in dem benützten Fermenttrockenpräparat Katalase in beträchtlicher Menge vorhanden war (REICHEL und KÖHLE).

II. Einfluss zelleigener Stoffe als

Zwischenakzeptoren

A. Vitamin C

Vitamin C vermochte den Alkoholumsatz nicht zu steigern. (REICHEL und KÖHLE)

B. Adrenalinchinon

Adrenalinchinon hat sich im System der Alkoholdehydrase als Zwischenakzeptor für geeignet erwiesen. In den durchgeführten Versuchen betrug die Steigerung des Alkoholumsatzes 8 %. (REICHEL und KÖHLE)

C. Milztrockenpräparat

Durch Zusatz von Milztrockenpräparat zur Leber des Pferdes betrug die Steigerung des Alkoholumsatzes rund 32 %. Auf welche Faktoren (Zwischenakzeptoren oder Co-Ferment) dieser Umsatz zurückzuführen war, wurde nicht ermittelt. Die verwendeten Trockenpräparate von Kalbs- und Hundemilz enthielten keine ADH und Aldehydrase. (REICHEL und KÖHLE)

D. Glutathion

Glutathion konnte die Dehydrierung des Äthylalkohols in Gegenwart eines dialysierten Extraktes aus gut ausgewaschener Hefe steigern. Der

Effekt des Glutathions trat hier viel deutlicher in Erscheinung, wenn die Dehydraselösung vorher einige Stunden mit Luft geschüttelt wurde. Die Erklärung für diese Erscheinung ist wohl die, dass in der Dehydraselösung ursprünglich vorhandenes SH-Glutathion beim Schütteln durch Sauerstoff oxydiert wird. Das SS-Glutathion besitzt keine aktivierende Wirkung. Die aktivierende Wirkung der Blausäure KCN ist noch stärker als die des Glutathions.

Da die enzymatische Dehydrierung des Alkohols durch die Schwermetalle Cu, Ag, Hg und in geringerem Masse auch durch Zn- und Fe III-Ionen gehemmt wird, liegt es nahe, die beobachtete aktivierende Wirkung des Glutathions und der Blausäure auf die Fähigkeit dieser Substanzen Spuren von Schwermetallen, die in den Präparaten enthalten sein könnten, in Komplexen zu binden, zurückzuführen. Tatsächlich konnte die durch zugesetztes Kupfersulfat hervorgerufene Hemmung der enzymatischen Dehydrierung des Alkohols nicht nur durch Zugabe von KCN, sondern auch von SH-Glutathion wieder aufgehoben werden. Dabei waren für die Entgiftung von einem Molekül CuSO_4 etwa 10 Moleküle SH-Glutathion oder Kaliumcyanid nötig.

Von den anderen Substanzen, welche Schwermetalle zu binden vermögen, wirkte Natriumsulfid mässig, 1-Amino-8-Naphthol-4-Sulfonsäure und Thioglykolsäure gut aktivierend, während Pyrophosphat wirkungslos war. Bemerkenswert ist, dass Cystein den Dehydrierungsvorgang nicht beschleunigt, ja sogar die Glutathionaktivierung aufhebt. Letztere Erscheinung ist wohl darauf zurückzuführen, dass Cysteinschwermetallverbindungen die Oxydation des SH-Glutathions katalysieren.

In den Versuchen mit einem Präparat, bei dessen Darstellung auf Vermeidung von Verunreinigungen durch Schwermetalle geachtet wurde, war die durch Zugabe von Glutathion oder KCN erzielte Aktivierung eine geringere als gewöhnlich. Diese Tatsache ist als weiterer Beweis dafür anzusehen, dass die Aktivierung durch Bindung von Schwermetall hervorgebracht wird.

Dass bei diesen Versuchen das Glutathion als Zwischenakzeptor nicht in Frage kommt, geht daraus hervor, dass nur die reduzierte Form aktivierend wirkt, ein ständiger Wechsel der Oxydationsstufen demnach nicht stattfindet.

Die mitgeteilten Versuche zeigen, dass das Glutathion neben der bekannten Wirkung als Aktivator hydrolytischer und dismutierender Enzyme (Papain, Kathepsin, Arginase, Methylglyoxalase) im Verein mit Schwermetallen auch als Regulator enzymatischer Dehydrierungsvorgänge auftreten kann. Möglicherweise vermag es in gleicher Eigenschaft auch unter natürlichen Bedingungen, im Stoffwechsel zu wirken. (WAGNER-JUAREGG und MÖLLER).

Beeinflussung der Aldehydrasewirkung durch verschiedene Stoffe

I. Zellfremde Zwischenakzeptoren

A. Methylenblau und Chinon

Methylenblau und Chinon kommen auch als Wasserstoffakzeptoren bei der Dehydrierung von Aldehyd zu Essigsäure in Frage.

Unter anaeroben Bedingungen gewinnt der Dehydrierungsprozess erst bei sehr hoher Methylenblaukonzentration ($m/20$) an Bedeutung. Der umgesetzte Aldehyd wurde unter diesen Konzentrationsverhältnissen zu 77,3% in Säure umgewandelt. Methylenblau steigerte den Umsatz um etwa 12 % gegenüber Versuchen ohne Methylenblau.

Unter aeroben Bedingungen wurde der umgesetzte Aldehyd bereits bei einer Methylenblaukonzentration von $m/100$ zu 64.8 %, in Säure verwandelt. (REICHEL und KÖHLE)

B. Chinon

Bei einer Chinonkonzentration von $m/30$ wurde unter anaeroben Bedingungen der umgesetzte Aldehyd vollständig in Säure umgewandelt. Der Dismutationsvorgang war also vollkommen ausgeschaltet. Der Umsatz an Aldehyd um etwa 12 % herabgesetzt, gegenüber den Versuchen ohne Chinon. Die Hemmungserscheinungen kann man so deuten, dass Chinon eine grössere Affinität zum Ferment hat als zum Donator. Bei Erniedrigung der Chinonkonzentration $m/160$ steht die Dismutation wieder im Vordergrund. (REICHEL und KÖHLE)

II. Zelleigene Zwischenakzeptoren

A. Cytochrom

In der Zelle kommen nach Keilin hauptsächlich das Cytochrom oder Anteile davon als Zwischenakzeptoren in Betracht. Das Cytochrom wird durch den von den Dehydrogenasen gelieferten Donator-Wasserstoff mit Hilfe der Indophenoloxydase (Atmungsferment) reduziert. Die besondere Funktion des Atmungsfermentes besteht in seiner Oxydierbarkeit durch molekularen Sauerstoff und in seiner Fähigkeit Ferro-Cytochrom in Ferri-Cytochrom zu oxydieren.

Das Cytochrom verbindet so den von den Dehydrogenasen gelieferten H_2 mit dem von der Indophenoloxydase aufgeladenen O_2 , wobei im Endeffekt H_2O gebildet wird (REICHEL und KÖHLE)

B. Indophenoloxydase

Die Indophenoloxydase findet sich nach F. BATTELLI und L. STERN in allen Geweben der höheren Tiere, am reichlichsten in Herz, Niere und Leber. Über die chemische Natur der Indophenoloxydase ist noch nichts genaueres bekannt. Wahrscheinlich ist sie ein häminartiger Komplex. Diese Oxydase ist sehr empfindlich.

Mit Hilfe der Indophenolreaktion konnte in der frischen Leber die Gegenwart der Oxydase nachgewiesen werden. In der Leber findet sich demnach das Oxydase-Cytochromsystem vor. Durch Oxydasezusatz zu dem Aldehyd-Dehydrogenasesystem wurde eine 68 - 100 %ige Steigerung der Säurebildung erzielt.

Der Dehydrierungsprozess spielte sich nur ab, wenn im Dehydrogenasesystem neben Aldehydase, Cytochrom und Cytochromoxydase vorhanden waren. (REICHEL und KÖHLE)

D. Flavoprotein, Lactoflavin und synthetische Flavine

Der Dehydrierungsprozess wurde sowohl von Flavoprotein als auch von Lactoflavin vollzogen. Sind die Zwischenakzeptoren Flavoprotein und

Lactoflavin im Aldehydrasesystem nicht in optimaler Konzentration vorhanden, so läuft neben dem Dehydrierungsprozess auch der Dismutationsvorgang ab.

Von mehreren synthetischen Flavinen erwiesen sich nur das 9 - d - Araboflavin als geeignet.

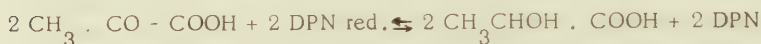
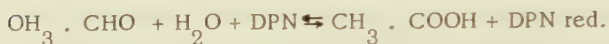
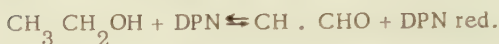
Die Flavine sind Teile des Vitamin-B-Komplexes.

Im Organismus dient das Vitamin B₂ (Lactoflavin) zum Aufbau spez. Fermente, die für die Oxydationsvorgänge in den Zellen unentbehrlich sind. So wird es durch Anlagerung spez. Eiweisskörper in die gelben Atmungsfermente umgewandelt. Nur in der Netzhaut kommt das Lactoflavin in freier Form vor.

Die Wirkung der gelben Oxydationsfermente beruht darauf, dass die Wirkungsgruppen der Flavine reversibel oxydiert und reduziert werden können. Die reduzierte und die oxydierte Form bildet ein sogen. reversibles Redox-System. (REICHEL und ECKHOFF)

Die Brenztraubensäure als Wasserstoffakzeptor beim
Alkoholabbau im Organismus

Die wasserstoffübertragende Reaktion, wie sie der BTS beim Alkoholabbau zukommt, hat nach WALLENFELS folgende Formel:



Wie aus obenstehender Summenformel hervorgeht, werden also bei der Verbrennung von 1 Molekül Alkohol zu Essigsäure 2 Moleküle BTS in Milchsäure überführt, während das hydrierte DPN reoxydiert wird und so dem Alkoholabbau wieder zur Verfügung steht.

Die BTS vermag also durch ihre Funktion als Wasserstoffakzeptor einen positiven Einfluss auf den Alkoholabbau im Sinne einer Beschleunigung auszuüben, vorausgesetzt, dass ein normales, in seiner Funktion nicht gestörtes Fermentsystem in der Leber vorhanden ist und keine Störungen im Gesamtstoffwechsel vorliegen.

WESTERFIELD, STOTZ, BERG und GREENBERG erzielten an 14 kg schweren Hunden mit intravenösen Gaben von 10,0 Natriumsalz der BTS eine durchschnittliche Steigerung des Blutalkoholabfalls um 26 %. Während dieser Zeit stieg gleichzeitig die Milchsäurekonzentration entsprechend den BTS-Gaben an. Auch nach oraler BTS-Zufuhr fehlte eine Zunahme der Blut-BTS, wenn von den Tieren gleichzeitig Alkohol abgebaut wurde. Sie schlossen daraus, dass bei der Alkoholverbrennung eine Hydrierung der BTS zu Milchsäure erfolgen müsse.

BTS-Stoffwechsel

SIMOLA und KRUSIUS, welche den Umsatz der BTS beim Menschen untersuchten, konnten nach einer oralen Belastung mit 50,0 g BTS im 24-Stunden-Sammelharn die Menge der α -Ketoglutar säure 40-fach erhöht

gegenüber dem Normalharn finden. Ferner war nach BTS-Belastung die Ausscheidung von Milchsäure, Citronensäure, BTS und Acetonkörpern leicht erhöht.

Dass auch andere Organe als die Leber und Muskulatur für den BTS-Stoffwechsel infrage kommen, konnten SIMOLA und APALEUSO am Umsatz der BTS im Gehirnbrei zeigen. So verschwand in Gegenwart von Sauerstoff regelmässig etwas mehr BTS als unter anaeroben Bedingungen. Interessant ist, dass selbst bei Gegenwart von Sauerstoff eine beträchtliche Menge von Milchsäure gebildet wird. Die Menge der Milchsäure betrug unter anaeroben Bedingungen im Mittel etwa 42 %, bei guter Versorgung mit Sauerstoff etwa 23 % der verschwundenen BTS.

Die Bildung von α -Ketoglutar Säure und Alanin war unter anaeroben und aeroben Bedingungen in einer Menge um 17 % der verschwundenen BTS konstant, während der Anteil der Essigsäure anaerob höchstens 17 %, aerob 6 % der verbrauchten BTS-Menge ausmachte.

BTS und Kohlehydrat-Stoffwechsel in Verbindung mit dem Alkoholabbau

Neuerdings wird der BTS im Zusammenhang mit dem KH-Stoffwechsel eine bedeutende Rolle als Wasserstoff-Zwischenakzeptor im Alkoholabbau zugesprochen. STUHLFAUTH und NEUMAIER, STAUB, PLETSCHER und BERNSTEIN, sowie KLEIN konnten eindeutig nachweisen, dass durch grosse Lävulosegaben ein signifikanter Abfall der Blutalkoholkonzentration zu erreichen ist. Die bei intravenöser Applikation über lange Zeit zugeführte Traubenzuckermenge ergab eine Senkung von Beta (Konstante der abfallenden Alkoholkonzentration im Blut) im Mittel zwischen 70 und 80 %, bei peroraler Anwendung durchschnittlich von 50 %. Dabei blieb der nach Lävulosegabe normalerweise beobachtete schnelle Anstieg der BTS-Werte bei gleichzeitiger Alkoholgabe aus, während die Milchsäurekonzentration entsprechend anstieg. Die genannten Autoren schlossen daraus, dass die BTS durch ihre rasche Anbildung im insulinunabhängigen Lävulosestoffwechsel den Alkoholabbau beschleunigen kann, indem sie bei der Oxydation von Alkohol zu Essigsäure den an das DPN gebundenen Wasserstoff übernimmt und dabei selbst mit Hilfe der Milchsäure-Dehydrogenase zu Milchsäure reduziert wird.

BTS und KH-Stoffwechsel

Die enge Verknüpfung der BTS mit dem intermediären KH-Stoffwechsel wird aus einer Analyse der wichtigsten Abbaustufen und beteiligten Fermentsysteme deutlich (nach LEHNARTZ):

Beim anaeroben Zuckerabbau kommt es zunächst über phosphorylierte Zwischenverbindungen zur Bildung von 3-Phosphoglycerinsäure. Der weitere Weg verläuft über 2-Phosphoglycerinsäure zu Phosphobrenztraubensäure und schliesslich zu Brenztraubensäure. Die BTS wird nun bei ausreichendem Sauerstoffangebot durch Decarboxylierung (CO_2 Abspaltung) nach vorausgegangener Wasserstoffabspaltung auf Co-Enzym A unter Bildung von "aktivierter Essigsäure" übertragen.

Die "aktivierte Essigsäure" kann nun auf dem Weg einer Transacetylierung übertragen werden u. a. auf körperfremde Aminosäuren, oder sie wird nach Kondensation mit Oxalessigsäure zu Citronensäure im Citronensäurecyclus verbrannt (MARTIUS).

Bei zu geringem Sauerstoffangebot, wie es bei plötzlich erhöhter Arbeitsleistung oder zu Beginn der Muskeltätigkeit der Fall sein kann, entsteht aus der BTS durch Wasserstoffaufnahme Milchsäure, wenn gleichzeitig ein geeigneter Wasserstoff-Donator (DPN. H) vorhanden ist. Die Bedeutung der BTS für den Alkoholabbau, bei dem es gerade auf eine rasche Reoxydation von DPN. H ankommt, liegt damit klar auf der Hand.

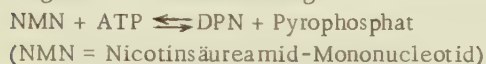
Fermente des KH-Stoffwechsels

Unter den Co-Fermentsystemen im KH-Stoffwechsel nimmt die Adenosintriphosphorsäure (ATP) eine wichtige Stellung ein. Sie ist für die, durch die beiden Fermente Glukokinase und Fruktokinase katalysierte Phosphorylierung von Glukose und Fruktose unbedingt erforderlich. Die Aktivität der Fruktokinase in der Leber ist nach LEUTHARDT und TESTA 10-mal höher als die der Glukokinase.

Die bei den Phosphorylierungsvorgängen aus ATP entstandene Adenosindiphosphorsäure (ADP) wird durch Übertragung des Phosphorsäurerestes bei der Dephosphorylierung von 1, 3-Diphosphoglycerinsäure zu 3-Pho-

sphoglycerinsäure bzw. Phosphobrenztraubensäure auf ADP wieder zu ATP resynthetisiert. Das ATP wirkt also hier nach dem Schema der Co-Fermente. Ausserdem kann ATP unter Abgabe von o-Phosphorsäure in Adenylsäure übergehen, die weiter durch eine spezifische Desamidase in Inosinsäure unter Abspaltung von Ammoniak umgewandelt werden kann. In frischer Muskulatur wird jedoch die Adenylsäure (die massgeblich am Aufbau der gelben Oxydationsfermente beteiligt ist) immer zu ATP re-phosphoryliert (LEHNARTZ).

Eine Verbindung der ATP mit DPN konnte von KORNBERG aufgezeigt werden. Ein Enzym, das in der Leber und Hefe gefunden wurde, katalysiert folgende reversible Bindung:



Weiter ist ATP am Eiweiss- und Fettstoffwechsel und an der Bildung von Co-Fermenten beteiligt (LEHNARTZ).

Lävulose und ATP können also in enger Zusammenarbeit den KH-Stoffwechsel beschleunigen und somit indirekt über eine vermehrte BTS-Bildung auch den Alkoholabbau günstig beeinflussen. Abgesehen von der Bedeutung der Lävulose für die Alkoholverbrennung sieht STUHLFAUTH die Grundlage für die Erklärung jeder therapeutischen Lävulosewirkung in der vermehrten Produktion von Energiedonatoren wie ATP, BTS und "aktivierter Essigsäure".

Allgemeine Stoffwechselsteigerung und Alkoholverbrennung

Erwartungsgemäss findet sich auch bei Fieber, Kurzwellen-Therapie, körperlicher Arbeit, Sport und in der Kälte ein beschleunigter Alkoholabbau, da es in diesen Fällen zu einer vermehrten KH-Dissimilation kommt und damit zu einer erhöhten BTS-Anbildung. Entsprechend ist auch nach STUHLFAUT die Steigerung von Beta nach Entkoppelungsgiften wie Dinitrophenol und auch Thyroxin. Nach Wieland versucht der Organismus die im Citronensäurecyclus gestörte Bildung des energiereichen Phosphats ATP noch halbwegs auszugleichen, indem er durch vermehrte KH-Dissimilation eine allgemeine Stoffwechselsteigerung bewirkt.

Diskussion der negativen Ergebnisse mit BTS im physiologischen Alkoholstoffwechsel

Die von GREGORY, EWING und DUFF-WHITE, sowie HUPLIEU, COLE und SMOLENSKI berichteten negativen Ergebnisse mit BTS wurden von NEUMANN eingehend diskutiert.

WESTERFIELD und Mitarbeiter, die vor der BTS-Gabe eine besonders langsame Alkoholverbrennung infolge initial langsamer KH-Dissimilation bei ihren Hunden hatten, gelang es daher durch BTS in ausreichender Dosis eine Beschleunigung zu erreichen. Umgekehrt war es bei obenstehenden Autoren. Eine Beschleunigung des Alkoholabbaues durch die BTS oder Substrate, die vermehrt Wasserstoff-Akzeptoren anbinden, bleibt eben aus, wenn nicht eine initial langsame KH-Dissimilation der begrenzende Faktor für den Alkoholabbau war.

Ein Teil der negativen Befunde beruht auch darauf, dass die Tiere vorher viele Stunden gehungert hatten und damit nicht nur an Intermediärprodukten des KH-Haushalts, sondern wahrscheinlich auch an wichtigen Fermenten verarmt waren.

Bei einem Teil der Versuchstiere lag das Tempo des Alkoholabbaus meist schon anfangs relativ hoch, so dass mit BTS nur in Einzelfällen eine Beschleunigung des Alkoholabfalles zu erzielen war. Im Gegensatz zu kleinen Ausgangsdosen (1,0 u. 1,5 g BTS) konnte auch bei HUPLIEU, bei Dosen, wie sie von WESTERFIELD und Mitarbeiter angewandt wurden (3,0 g BTS) z. T. ein beschleunigter Abfall gesehen werden. Dies beruht nach STUHLFAUTH auf der Tatsache, dass exogen zugeführte BTS wahrscheinlich nicht vollständig in der Leberzelle selbst dem Alkoholabbau zur Verfügung steht. Bei kleinen BTS-Mengen muss auch der anderweitige Abbau von BTS erheblich ins Gewicht fallen.

Alkoholabbau und Insulin

Die negativen Ergebnisse, wie sie u. a. von BUTHS bei Anwendung hoher, einmaliger Dosen von Insulin gefunden wurden, sind aus der nur in einem relativ kurzen Zeitabschnitt beschleunigten KH-Verbrennung durch Insulin zu suchen und können nach STUHLFAUTH einer kurzdauernden Laevulosegabe gleichgesetzt werden.

So kann eine einmalige Alt-Insulin-Gabe allein höchstens 1 bis 2 Stunden auf das Verbrennungstempo der Kohlehydrate wirken, während der Alkoholabbau bekanntlich je nach der zugeführten Menge oft über viele Stunden läuft. Da dem Insulin dabei meist nur 1 Std. lang die im Blut kreisende Glukose als Substrat zur Verfügung steht, reicht nach STUHLFAUTH, die während dieser Zeit vermehrte BTS-Anbildung in keiner Weise aus, um den Alkoholabbau in einer quantitativ sichtbaren Masse zu beeinflussen. So kann es sogar bei gleichzeitiger Insulin- und Glukosegabe zu einer Verlangsamung des Alkoholabbaues kommen, indem die anfänglich beschleunigte Glykolyse zu einer gesteigerten KH-Assimilation führt, was in der Folgezeit ein vermindertes BTS-Angebot bedeutet. Daraus folgt, dass nur von protrahiert gegebenen hohen Insulin- und Dextrosedosen eine sichtbare Senkung des Alkoholspiegels zu erwarten ist.

Verlangsamter Alkoholabbau bei Stoffwechselstörungen, Leberparenchymschäden und vegetativen Reizen

A. Stoffwechselstörungen

ERWTEMANN und HEERES sahen hohe, langsam abfallende Blutalkoholkurven beim Diabetes mellitus mit seinen hohen Blutzuckerwerten, die aus einer mangelhaften Glukosedissimilation resultieren, sowie bei cardialen und pulmonalen Dekompensationen durch allgemeinen Sauerstoffmangel. Auch Luminal (MAYER) und Schädeltraumen (JUNGMICHEL) verursachen infolge gestörten KH-Abbaues ein Ansteigen des Blutzuckers.

Mit der verminderten Anbildung von BTS oder anderer wichtiger intermediärer Stoffwechselprodukte geht also auch der verzögerte Alkoholumsatz parallel. Hier kann die volle Leistungsfähigkeit der Fermente dem Alkoholabbau nicht dienstbar gemacht werden.

B. Störungen im Fermentsystem der Leber

Andererseits können natürlich auch Veränderungen der Alkohol-Abbaugeschwindigkeit von der vorhandenen Fermentmenge in der Leber ausgehen.

Da nach KÜHNAU und KOSTERLITZ das labile Lebercytoplasma, bestehend aus Mitochondrien und Zellplasma, das sogenannte Wirkstoff-eiweiss der Leber darstellt, so müssen alle Noxen, die zu einer Schädigung des Leberparenchyms führen, schwerwiegende Folgen auf die Fermentsysteme ausüben. Insbesondere ist das Zellplasma, das nach DIANZANI die ADH enthält, sehr stark durch Eiweiss hunger gefährdet und nimmt auch histologisch gesehen bei Hunger sehr stark ab. So fanden MIRSKI und NELSON bei hungernden Hunden und Kaninchen einen verlangsamten Abfall der Blutalkoholkurve. In derselben Weise dürften wahrscheinlich die Beobachtungen von JUNG-MICHEL bei Patienten in der Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten oder von STAUB nach Hungerkur oder Sippy-Diät gedeutet werden.

Auch bei Lebercirrhosen verschiedener Genese und Leberparenchymgiften wie Phosphor, Chloroform usw., kommt es zu einer Verminderung von Lebereiweiss durch Einwanderung von Neutralfett an Stelle des Cytoplasmas. Bei all diesen Zuständen ist nach STAUB der Alkoholabbau verlangsamt was neben dem Mangel an ADH auch auf die sonst noch vielfach gestörten Stoffwechselprozesse zurückzuführen ist.

C. Vegetative Reize

Auch Verzögerungen im Alkoholabbau, wie sie von STUHLFAUTH und KLEIN nach Übelkeit, von JUNG-MICHEL, ELBEL und GOLDBERG nach Erbrechen angegeben wurden, lassen sich nach STUHLFAUTH wenigstens zum Teil als Symptome extremer Vagustreizung auffassen. Vagomimetica führen bekanntlich zu einem Spareffekt im Stoffwechsel, d. h. zu einer Verminderung der Dissimilation. Im übrigen dürften bei der Beurteilung des Alkoholspiegels im peripheren Blut die Blutverschiebungen von der Haut nach den inneren Organen zu, sowie die veränderten dynamischen Kreislaufverhältnisse, wie sie bei diesen vegetativen Reizen beobachtet werden, eine wichtige Rolle spielen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Anhand der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Alkoholabbau wurden die beteiligten Fermentsysteme und der Ablauf der einzelnen Teilreaktionen als biologische Oxydoreduktionen erörtert. Als Voraussetzung für einen optimalen Alkoholumsatz wurde ein intaktes Fermentsystem gefordert und als wichtigster Faktor für eine volle Auslastung der in seiner Leistung begrenzten ADH (Alkoholdehydrase) unter physiologischen Bedingungen die rasche Reoxydation von reduziertem Co-Ferment durch geeignete Zwischenakzeptoren erkannt.

Erwähnt wurde auch die Möglichkeit einer Beteiligung der Katalasewirkung am Alkoholumsatz bei hohem Alkoholangebot, wodurch der in letzter Zeit häufig beobachtete raschere Abfall der Blutalkoholkurve zwanglos erklärt wäre.

Über die Bedeutung von Methylenblau, Chinon, Vitamin C, Glutathion, Cytochrom und verschiedener Flavine als Zwischenakzeptoren bei der Dehydrierung von Alkohol und Acetaldehyd wurde auf Grund älterer Versuche berichtet.

Neuerdings konnte der BTS (Brenztraubensäure) eine bedeutende Rolle in der Funktion als geeigneter Zwischenakzeptor für den Alkoholabbau im Organismus zugesprochen werden. Die engen Verbindungen von BTS und Gesamtstoffwechsel erklären die positiven und negativen Wirkungen verschiedener Stoffe und Einflüsse auf den Alkoholabbau.

So muss jede Änderung im Allgemeinstoffwechsel, die zu einer Steigerung im Abbau der Körperbausteine führt, durch die vermehrte Anbildung von BTS und anderer Zwischenprodukte auch eine beschleunigende Wirkung auf den Alkoholabbau haben. (Zucker insbes. Laevulosezufuhr, vermehrte Arbeit, Fieber, Entkoppelungsgifte etc.)

Im Gegensatz hierzu wirken sich Stoffwechselstörungen, die zu einer Verarmung des Körpers an wichtigen Fermenten oder zu einer Verminderung der Dissimilation führen, ungünstig auf den Alkoholabbau aus. (Diabetes, Lebercirrhosen, Traumen, Operationen, etc.)

Ferner kann eine weitere Steigerung von Beta (konstante der abfallenden Alkoholkonzentration im Blut) bei einem bereits optimalen Alkoholumsatz nicht mehr erwartet werden.

Der negative Einfluss von extremen Vaguswirkungen, die infolge Übelkeit und Erbrechen zu einem Betaabfall führen, wurden besprochen.

Die mit BTS gewonnenen, teils positiven und teils negativen Ergebnisse, wurden als abhängig erkannt von der Applikationsart, Menge und Dauer der Einwirkung.

Literaturverzeichnis

- Barlett, G.R. u. Barnett, H.N.: Quart. J. Stud. Alc. 10, 318 (1949) ^{x)}
- Bonnichsen, R.: 2. Act. Chem. Skan. 1, 715-717 (1950) ^{x)}
- Dianzani, M.U.: Arch. Fisiol. 50, 174, 181, 187 (1951) ^{x)}
- Elbel, H.: Die wiss. Grundlagen d. Beurteilg. v. ^{x)}
Blutalkoholbefunden, G. Thieme. Leipzig 1937, Med. Welt 20, 37, 1151 (1951)
- Euler, H.v., Adler, E. u. Hellström, H.:
Hoppe-Seyler 241, 239 (1936)
- Erwtemann u. Heeres: zit. nach Staub
- Goldberg, L.: Acta Scand. Physiol. 1947 ^{x)}
- Gregory, R., Ewing, P.L., Duff-White, V.:
Proc. soc. exp. Biol. Med. 54, 206 (1943) ^{x)}
- Hjelt, E.: Tirfing (finn.) 43, 150-154 (1949) ^{x)}
- Hupliu, H.R., Cole, V., Smolenski:
Quart. J. Stud. Alc. 8, 553-568 (1948) ^{x)}
- Jungmichel, G.: Alkoholbestimmung im Blut, Heymanns-Verl. Berlin 1933 ^{x)}
- Keilin, D. u. Hartree, E.F.: Proc. Reg. Sec. B. 119, 141 (1936); ^{x)}
Biochem. J. 39, 293 (1945)
- Kornberg, A.: J. Biol. Chem. 182, 779 (1950)
- Kosterlitz: J. Physiol. (Brit.) 106, 194 (1947) ^{x)}
- Kühnau, J.: Dtsch. Z. f. Verdauungskrankh. Sonder-^{x)}
band Verl. Barth Leipzig 1952 S. 104

- Lehnartz, E.: Chemische Physiologie, Springer-Verl.
Berlin u. Heidelberg 1952
- Leuthardt, F. u. Testa, E.: Helv.Chem.Acta 23, 1919 (1950);
34, 931 (1951)
- Martius, C.: Hoppe-Seyler 279, 96 (1943)
- Mayer, R.: Dtsch.Z.f.ger.Med. 30, 90 (1938) ^{x)}
- Mirski, J. A. u. Nelson, N.: Am.J.Physiol. 126, 587-588 (1939) ^{x)}
127, 308-314 (1938)
- Newmann, H.W. u. Cutting, W.C.:
Proc.Sec.Exper.Biol.u.Med. 69, 415 ^{x)}
(1948)
- Pletscher, A., Bernstein u. Staub, H.:
Helv.Physiol.et.Pharm.Acta 10, 74 ^{x)}
(1952), Experientia Vol.VIII, Fasc. 8,
S.307 (1952)
- Reichel, L. u. Eckhoff, Ch.: Hoppe-Seyler 237, 214 (1935)
- Reichel, L. u. Köhle, H.: Hoppe-Seyler 236, 145 (1935)
236, 158 (1935)
- Simola, P.E. u. Alapeuso, H.:
Hoppe-Seyler 278, 57 (1943)
- Simola, P.E. u. Krusius, F.E.:
Hoppe-Seyler 261, 209 (1939)
- Staub, H.: Helv. Med. Acta 15, 494-498 (1948)
- Stuhlfauth, K.: Ärztl.Forschung V, 11, 414-430 (1951)
Med.Klinik 47, 6, 173-178 (1952)
- Stuhlfauth, K. Neumaier, H.: Med.Klin. 46, 519 (1951)
- Theorell, H. u. Chance, B.: Acta Chem.Scand. 5, 1127-1144 (1951)

- Theorell, H. u. Bonnichsen, R.: Acta Chem.Scand. 2, 329 (1951)
5, 1105-1126
 (1951)
- Wagner-Jauregg, Th. u. Möller, E.F.:
 Hoppe-Seyler 236, 222 (1935)
- Wallenfels, K.: zit. nach Stuhlfauth
- Westerfield, W.W., Stotz, E. u. Berg, L.:
 J. biol.Chem. 144, 657-665 (1942) ^{x)}
149, 237-243 (1943)
- Wieland, O.: Ärztl.Forschung VI, 7, 298-308 ^{x)}
 (1952)
- ^{x)} zit. nach Stuhlfauth: "Über den Verbrennungsstoffwechsel
 des Alkohols", Vortrag, gehalten auf
 d. Tagung d. Dtsch. Ges. f. ger. Med.
 München (1952)

Lebenslauf

Am 12. März 1928 wurde ich als Sohn des Kunstmalers Heinz Grundler und seiner Ehefrau Franziska Grundler, geb. Schröder, in Bad Heilbrunn geboren. Von 1934 bis 1938 besuchte ich die Volksschule in Bad Heilbrunn, von 1938 bis zur Reifeprüfung im Juli 1947 die Oberschule in Bad Tölz. Nach 1 Jahr Studentenaufbaudienst studierte ich 10 Semester Medizin an der Universität München und legte im Dezember 1953 das Staatsexamen ab. Seit 15. Februar 1954 war ich im Städt. Krankenhaus Bad Tölz 1 Jahr als Pflichtassistent, anschliessend als Hilfsarzt in der Chirurg. Abteilung bis 31. 8. 55 tätig. Vom 1. 9. 55 bis 30. 11. 55 hatte ich im Städt. Krankenhaus München am Biederstein, I. med. Abt., eine Pflichtassistentenstelle, vom 1. 12. 55 bis 31. 12. 55 eine Hilfsarzt- und vom 1. 1. 56 bis 31. 12. 57 eine Assistentenstelle. Seit 1. 1. 58 bin ich in Bad Tölz in einer Allgemeinpraxis als Landvierteljahrsassistent tätig.

